

Spinalna mišićna atrofija (SMA): znamo li sve o prvim simptomima i važnosti ranog postavljanja dijagnoze?

Ivan Lehman*

Najčešći oblik spinalne mišićne atrofije autosomno je recesivna bolest uzrokovana mutacijom gena SMN1 na 5. kromosomu, koja dovodi do propadanja motornih neurona u prednjim rogovima kraljezničke moždine. Ona pripada u najčešće nasljedne uzroke smrti u ranom razdoblju života. Bolest se manifestira spektrom kliničkih prezentacija koje se arbitrarno dijele u nekoliko skupina. Poznati su najvažniji modifikatori težine kliničke slike, ali će u budućnosti biti potrebno odrediti nove radi mogućnosti točnije prognoze bolesti. Suvremeni terapijski pristup u nekoliko posljednjih godina prvi put mijenja prirodni tijek bolesti. Kako nakon pojave znakova bolesti dolazi do brzog propadanja donjeg motornog neurona, najbolji uspjesi liječenja postižu se ranim postavljanjem dijagnoze, po mogućnosti novorođenačkim probirom u presimptomskoj fazi. Rana dijagnostika može uzrokovati i određene etičke dileme, ali ipak u većini slučajeva omogućava bolji ishod bolesnika sa spinalnom mišićnom atrofijom.

Ključne riječi: MIŠIĆNA ATROFIJA, SPINALNA; DIJAGNOZA

UVOD

Spinalne mišićne atrofije (SMA) skupina su mišićnih bolesti koja je karakterizirana propadanjem motoričkog neurona kraljezničke moždine. Najčešći oblik SMA-a uzrokovan je mutacijom gena *SMN1* (od engl. *Survival motor neuron 1*). Jedna je od najčešćih autosomno recesivnih bolesti u pedijatrijskoj populaciji i među najčešćim je nasljednim uzrocima smrti u ranom životu. Incidencija u Europi je oko 1:10000 - 1:5000 živorođenih (1). Prevalencija u Republici Hrvatskoj je 9,3/100 000 (2). Udio nositelja mutacije u općoj populaciji je oko 1/60 - 1/40 (3). Bolest je uzrokovana homozigotnom delecijom ili, rjeđe, malim mutacijama gena *SMN1*. Protein SMN je ubikvitarno eksprimiran, a njegov nedostatak dovodi do razvoja mišićne slabosti i atrofije, poteškoća u disanju i hranjenju (1). Unutar regije 5q13 nalaze se dva visokohomologna gena, gen *SMN1* i drugi gen *SMN2*. Razlikuju se u ukupno pet parova baza, oba kodiraju isti slijed aminokiselina, ali razlika u jednom paru baza (840C > T) dovodi do alternativnog izrezivanja (engl. *splicing*) mRNA-a gena *SMN2* i posljedične degradacije oko 90% sintetiziranog proteina, odnosno *SMN2* kodira za samo 10-15% funkcionalnog proteina SMN. U humanom genomu može se nalaziti više kopi-

ja gena *SMN2*, a težina kliničke slike korelira s brojem kopija u smislu da bolesnici s manjim brojem kopija imaju težu kliničku sliku, jer veći broj gena *SMN2* može donekle kompenzirati nedostatak gena *SMN1*. Većina bolesnika (79%) sa dvije kopije gena *SMN2* razvije SMA1, a bolesnici sa četiri kopije razviju blaži oblik SMA-a 3 (1, 4). Uloga proteina SMN nije potpuno razjašnjena. Ima ulogu u biogenezi RNP-a (od engl. *ribonucleoprotein particle*) i vjerojatno ima ulogu u regulaciji translacije. Djeluje kao modulator ribosoma, a njegova snižena koncentracija dovodi do disfunkcije translacije (5).

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Rano prepoznavanje i potvrđivanje dijagnoze molekularno genetičkim metodama od iznimne je važnosti, pogotovo u svjetlu brzorazvijajuće genske i farmakoterapije SMA-a, po-

* KBC Zagreb, Klinika za pedijatriju, Kišpatićeva 12, Zagreb

Adresa za dopisivanje:

Ivan Lehman, dr. med., Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, E mail: thelehman@yahoo.com

Primljeno/Received: 16. 11. 2020., Prihvaćeno/Accepted: 10. 12. 2020.

gotovo u bolesnika sa SMA-om 1 kod kojih gubitak donjeg motornog neurona počinje u ranom perinatalnom razdoblju. U dobi od tri mjeseca već se razvija teška denervacija, a u dobi od šest mjeseci prisutan je gubitak 90% motornih jedinica (6). Točno vremensko razdoblje u kojemu se postižu najbolji terapijski rezultati nije potpuno definirano. Za SMA 1 optimalno razdoblje bi bilo prvi mjesec života. Više vijabilnih motornih neurona omogućava bolji učinak lijeka. No istodobno težina kliničke slike ne mora uvijek korelirati sa stupnjem gubitka motornih neurona, nego može biti i posljedica nestabilnosti neuromišićne spojnice ili oštećenja distalnih aksona (7). Zbog navedenog rano liječenje, odnosno liječenje u presimptomskoj fazi bolesti, može spriječiti razvoj ili progresiju bolesti i u određenoj mjeri dovesti do obnavljanja funkcije motoričkih neurona (8).

Kod negativne obiteljske anamneze sumnju na SMA u dojenčeta trebaju pobuditi klinički znakovi opisani kasnije.

U oko 96% slučajeva SMA je uzrokovan homozigotnom delecijom egzona 7 i 8 ili egzona 7 gena *SMN1* (9). U 3%-4% slučajeva prisutne su druge mutacije: točkasta mutacija *missense* ili *nonsense* ili mutacija s pomakom okvira čitanja, obično na jednom alelu, a delecijom na drugom (10). Većinom su mutacije naslijeđene od roditelja, a *de novo* se javljaju u oko 2% slučajeva (11). Postavljanje dijagnoze se temelji na molekularno genetičkom testiranju i ono je metoda prvog izbora. Obično nema potrebe za biopsijom mišića, čak ni za elektromioneurografijom (EMNG) - barem u tipovima 1 i 2 (9). Navedene pretrage su bile ključne u eri prije molekularne genetike. EMNG pokazuje znakove denervacije sa spontanom aktivnošću pozitivnih oštih valova, fibrilacijama i fascikulacijama te visokim i dugim akcijskim potencijalima. Histopatološki se nađu atrofična vlakna poprečno prugastog mišića te tipno grupiranje vlakana (12). Vrijednosti kreatin kinaze (CK) većinom su normalne, ili tek blago povišene (9).

Pri indiciranju molekularno genetičkog testiranja važno je znati koju metodu primjenjuje laboratorij. Obično se primjenjuju MLPA (od engl. *multiplex ligation probe amplification*), *real-time* PCR (od engl. *polymerase chain reaction*) i RFLP PCR (od engl. *restriction fragment length polymorphism*). Istim metodama (osim RFLP PCR-a) može se utvrditi broj kopija gena *SMN 2* koji je glavni modifikator težine kliničke slike (4). Broj kopija gena *SMN 2* nije ključan za postavljanje dijagnoze, ali se preporuča odrediti u svim slučajevima s obzirom na njegovu ulogu u težini prezentacije kliničke slike (13). Većina bolesnika sa SMA-om 1 ima dvije kopije gena *SMN 2*, bolesnici sa SMA-om 2 i SMA-om 3 a (s početkom prije treće godine života) imaju po tri kopije, bolesnici sa SMA-om 3 b po četiri kopije, a oni sa SMA-om 4 obično imaju četiri do šest kopija gena *SMN 2*. Treba napomenuti da broj kopija gena *SMN 2* nije jedini modificirajući čimbenik i

katkada težina kliničke slike nije u skladu s brojem kopija gena *SMN2* (9). U malom broju slučajeva od oko 4%, kod kojih se na jednom alelu nalazi točkasta mutacija, dijagnoza se može postaviti sekvenciranjem gena (4). Kao i za neke druge bolesti, i u procesu postavljanja dijagnoze spinalne mišićne atrofije može doći do njenog kasnog prepoznavanja i odgođenog postavljanja, češće za blaže tipove bolesti (14).

KLINIČKA SLIKA

Klinička slika SMA-a se arbitrarno dijeli u četiri fenotipske skupine, i to prema vremenu pojavljivanja znakova bolesti i dosegnutom stupnju motoričkog razvoja. To su SMA 1 - 4. Uz njih postoji i tip 0 u kojem se znakovi bolesti javljaju antenatalno i najteži je oblik (15).

SMA 1

Više od polovine bolesnika ima teški oblik bolesti - SMA 1 (Werdnig Hoffmannova bolest) koji se javlja u prvih šest mjeseci života i prezentira se kliničkom slikom mlohavog dojenčeta. Hipotonija je jako izražena s oskudnom spontanom motorikom i u pravilu odsutnim tetivnim refleksima. Djeca sa SMA-om 1 nikada samostalno ne sjede. Ponajprije su zahvaćeni interkostalni mišići uz relativnu očuvanost funkcije ošita. Disanje je paradoksalno s naglašenom promincijom abdomena u inspiriju te razvojem zvonolikog prsnog koša. Bulbarna denervacija dovodi do fascikulacija jezika, slabog sisanja i otežanog gutanja, što pogoduje razvoju aspiracijske pneumonije. Bez mehaničke ventilacije smrtni ishod u većine bolesnika nastupi prije drugog rođendana (12, 16). Najbolji rezultati suvremene farmakoterapije SMA-a postižu se ranim liječenjem. Prepoznati znakove neuromišićne bolesti u novorođenčeta i malog dojenčeta često je izazovno. Potrebno je razlikovati znakove hipotonije od mišićne slabosti, jer ta dva znaka u kombinaciji trebaju pobuditi značajnu sumnju na neuromišićnu bolest. Djeca sa SMA-om 1 su i hipotona i imaju znakove mišićne slabosti. Hipotono novorođenče, odnosno dojenče, ima oslabljen tonus muskulature, što je najbolje uočljivo u ventralnoj suspenziji kad se dijete doima poput krpene lutke. Mišićna slabost očituje se izostankom ponajprije antigravitacijskih pokreta. Kontraktura u novorođenčeta znak su odsutnih pokreta *in utero*. Slabost u bolesnika sa SMA-om 1 može biti prisutna već kod rođenja ili se razvija u prvih nekoliko tjedana. Hipotonija je generalizirana, zahvaća i udove i aksijalnu muskulaturu uz očuvanu funkciju muskulature lica. Spontani pokreti su izrazito oskudni, prisutni obično tek u šakama i stopalima, s obzirom na to da bolest više zahvaća proksimalne mišićne skupine. Ruke su u tipičnom položaju unutarne rotacije ramena i pronaciji podlaktica, što uz prije opisa-

no paradoksalno disanje daje tipičan izgled bolesnika sa SMA-om 1. Kontraktura su rijetke, ali se katkad viđaju (17). Kod postavljanja sumnje na SMA 1 najčešće uočeni znakovi su generalizirana hipotonija i izostanak kontrole glave u trakciji (18).

SMA 2

Intermedijarni tip, SMA 2, javlja se nakon 6. pa do 18. mjeseca života. Ovaj oblik ima oko 30% bolesnika. Oni mogu samostalno sjediti. Neki mogu i samostalno stajati uz ortoze, ali nikad samostalno ne hodaju. Na bolest se najčešće posumnja zbog usporenog psihomotornog razvoja (kasno samostalno sjedenje i izostanak stajanja) te hipotonije donjih ekstremiteta (18). Ovaj tip bolesti karakterizira razvoj kifoskolioze, što uz slabost interkostalne muskulature i bulbarnim znakovima onemogućava kašalj i čišćenje sekreta iz dišnih putova. Otežano gutanje pogoduje bolesnikovoj neishranjenosti. Respiratorna insuficijencija čest je uzrok smrti, obično u adolescentnom razdoblju (6, 12).

SMA 3 I SMA 4

SMA 3 (Kugelberg-Welanderova bolest) pripada heterogenoj skupini. Bolesnici mogu samostalno hodati, ali je hod otežan i padovi su česti (18), dio bolesnika može postati nepokretan i biti ovisan o invalidskim kolicima. Neki mogu zadržati samostalnu pokretnost uz znakove mišićne slabosti. Može doći do razvoja skolioze. SMA 4 se javlja kasnije, u drugom i trećem desetljeću života. Bolesnici najčešće ostaju pokretni, bez respiratornih tegoba (12).

Bolesnici sa svim tipovima SMA-a su normalnog kognitivnog razvoja, a kvocijent inteligencije im je unutar prosjeka, a u adolescentnoj dobi i natprosječan s razvijenim sposobnostima učenja i razmišljanja (19).

NOVOROĐENAČKI PROBRIR

Unatoč relativno jednostavnom dijagnostičkom postupku (molekularno genetičko testiranje) i jasnim znakovima bolesti, osobito SMA-a 1, često se dijagnoza SMA-a postavlja s vremenskim odmakom. Prema jednoj studiji na 191-om bolesniku sa SMA-om 1, srednje vrijeme potrebno za postavljanje dijagnoze je bilo 1,94 mjeseci, s najduljim rasponom od 10,3 mjeseci (18).

Rezultati kliničkih studija bolesnika sa SMA-om 1 pokazuju da se bolji ishodi liječenja postižu ako se liječenje započne unutar prvih 12 tjedana trajanja bolesti, što je relativno mali i često nedostižan terapijski prozor (20). Jednako tako u bolesnika sa SMA-om 2 bolji se rezultati postižu započinjanjem liječenja prije šeste godine života (21). Najbolji rezultati se po-

stižu u presimptomskoj fazi bolesti (16). Dobri ishodi ranog liječenja nameću pitanje novorođenačkog probira. Detektiranje prenositelja je također opcija, no potrebno je imati na umu da je oko 5% bolesnika sa SMA-om složeni heterozigot te će prenositelj s malom mutacijom promaknuti testu koji otkriva delecije egzona. U populaciji je također moguće imati više od jedne kopije gena *SMN1* na jednom kromosomu te će u takvog prenositelja rezultat biti normalan (3).

Dosad su objavljeni rezultati četiri pilot projekta novorođenačkog probira. U svima je primijenjena metoda kvantitativnog PCR-a (qPCR) na uzorku suhe kapi krvi. Svi su detektirali homozigotnu deleciju egzona ili introna 7 gena *SMN1*. U jednom su detektirane i heterozigotne delecije, odnosno prenositelji. Niti jedan nije otkrio točkaste mutacije, koje su u obliku složenog heterozigota prisutne u oko 5% bolesnika, ni broj kopija gena *SMN2* (16).

Osim broja kopija gena *SMN2*, pokušavaju se naći i drugi biološki markeri koji bi mogli precizirati prognozu bolesti. Koncentracija neurofilamenata u cerebrospinalnom likvoru, ali i u plazmi, dobro pozitivno korelira s težinom kliničke slike, ponajprije u SMA-u 1. Neurofilamenti su posljedica aksonalne degradacije (22).

Iako rano postavljanje dijagnoze omogućava bolje ishode liječenja, ono donosi i određene kliničke kontroverze. Sadašnjim metodama novorođenačkog probira oko 5% bolesnika nije dohvatljivo (složeni heterozigoti bez homozigotne delecije egzona 7 ili 7 i 8). Pitanje koga liječiti nije, a sadašnjim spoznajama i ne može biti, potpuno razjašnjeno. Slično tome, etička dilema je postupak s djetetom kojemu je novorođenačkim probirom dijagnosticirana bolest s vjerojatnim početkom u odrasloj dobi. Kako bi se u budućnosti moglo točnije riješiti navedene probleme, potrebno je sustavno voditi nacionalne i globalne registre bolesnika i pratiti rezultate suvremenih terapijskih pristupa (2).

ZAKLJUČAK

Nekoliko posljednjih godina postignut je značajan napredak u liječenju SMA-a u smislu promjene prirodnog tijeka bolesti, čak i za teške oblike. Uspjeh liječenja ovisi o ranom postavljanju dijagnoze prepoznavanjem ranih znakova bolesti. No najbolji se rezultati postižu liječenjem u presimptomskoj fazi, što nije moguće bez novorođenačkog probira i brze molekularno genetičke dijagnostike. Nameću se i etička pitanja s obzirom na nemogućnost točne prognoze tijeka bolesti i s obzirom na dostupnost terapije. Za rješavanje nekih od tih problema potrebno je pričekati rezultate koji će slijediti u budućnosti. Ipak, prirodni tijek, rano postavljanje dijagnoze SMA-a u današnje vrijeme ostavlja prostor za pružanje nade bolesniku, roditeljima i njihovom liječniku, što nije bio slučaj prije samo nekoliko godina (23).

LITERATURA

1. Mercuri E, Pera MC, Scoto M, Finkel R, Muntoni F. Spinal muscular atrophy – insights and challenges in the treatment era. *Nat Rev Neurol*. 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1038/s41582-020-00413-4
2. Draušnik Ž, Cerovečki I, Štefančić V i sur. The prevalence of muscular dystrophy and spinal muscular atrophy in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J*. 2019;60:488-93. doi: 10.3325/cmj.2019.60.488
3. Prior TW; Professional Practice and Guidelines Committee. Carrier screening for spinal muscular atrophy. *Genet Med*. 2008;10:840-2. doi: 10.1097/GIM.0b013e318188d069
4. Brandsema JF, Gross BN, Matesanz SE. Diagnostic testing for patients with spinal muscular atrophy. *Clin Lab Med*. 2020;40:357-67. doi: 10.1016/j.cll.2020.05.005
5. Lauria F, Bernabò P, Tebaldi T i sur. SMN-primed ribosomes modulate the translation of transcripts related to spinal muscular atrophy. *Nat Cell Biol*. 2020;22:1239-51. doi: 10.1038/s41556-020-00577-7
6. Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A i sur. Treatment algorithm for infants diagnosed with spinal muscular atrophy through newborn screening. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5:145-58. doi: 10.3233/JND-180304
7. Govoni A, Gagliardi D, Comi GP, Corti S. Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. *Mol Neurobiol*. 2018;55:6307-18. doi: 10.1007/s12035-017-0831-9
8. Vill K, Kölbel H, Schwartz O i sur. One year of newborn screening for SMA – results of a German pilot project. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6:503-15. doi: 10.3233/JND-190428
9. Mercuri E, Finkel RS, Muntoni F i sur. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscul Disord*. 2018;28:103-15. doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
10. Wirth B, Herz M, Wetter A i sur. Quantitative analysis of survival motor neuron copies: identification of subtle SMN1 mutations in patients with spinal muscular atrophy, genotype-phenotype correlation, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1999;64:1340-56. doi: 10.1086/302369
11. Wirth B, Schmidt T, Hahnen E i sur. *De novo* rearrangements found in 2% of index patients with spinal muscular atrophy: mutational mechanisms, parental origin, mutation rate, and implications for genetic counseling. *Am J Hum Genet*. 1997;61:1102-11. doi: 10.1086/301608
12. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371:2120-33. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60921-6
13. Feldkötter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy. *Am J Hum Genet*. 2002;70:358-68. doi: 10.1086/338627
14. Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. Delay in diagnosis of spinal muscular atrophy: a systematic literature review. *Pediatr Neurol*. 2015;53:293-300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002
15. Mercuri E, Bertini E, Iannaccone ST. Childhood spinal muscular atrophy: controversies and challenges. *Lancet Neurol*. 2012;11:443-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70061-3
16. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy – new phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7:1-13. doi: 10.3233/JND-190424
17. Mercuri E, Pera MC, Brogna C. Neonatal hypotonia and neuromuscular conditions. *Handb Clin Neurol*. 2019;162:435-48. doi: 10.1016/B978-0-444-64029-1.00021-7
18. Pera MC, Coratti G, Berti B i sur. Diagnostic journey in spinal muscular atrophy: is it still an odyssey? *PLoS One*. 2020;15:e0230677. doi: 10.1371/journal.pone.0230677
19. von Gontard A, Zerres K, Backes M i sur. Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord*. 2002;12:130-6. doi: 10.1016/s0960-8966(01)00274-7
20. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT i sur. Nusinersen *versus* sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2017;377:1723-32. doi: 10.1056/NEJMoa1702752
21. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA i sur. Nusinersen *versus* sham control in later-onset spinal muscular atrophy. *N Engl J Med*. 2018;378:625-35. doi: 10.1056/NEJMoa1710504
22. Messina S, Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J Clin Med*. 2020;9:2222. doi: 10.3390/jcm9072222
23. Servais L. “The Times They Are a-Changin’” In reply to El-Zaidy i sur. AVXS-101 (Onasemnogene Apeparvovec) for SMA1: comparative study with a prospective natural history cohort. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6:319-20. doi: 10.3233/JND-19900124.

SUMMARY

Spinal muscular atrophy: do we know enough about initial symptoms and importance of early diagnosis?

Ivan Lehman

The most common form of spinal muscular atrophy is an autosomal recessive disease caused by mutation in the SMN1 gene on chromosome 5, which leads to the breakdown of motor neurons in the anterior horns of the spinal cord. It belongs to the most common hereditary causes of death in early life. The disease is manifested by a spectrum of clinical presentations that are arbitrarily divided into several groups. The most important modifiers of the severity of presentation are known, but it will be necessary to determine new ones in order to be able to more accurately predict the disease course. The modern therapeutic approach in the last few years for the first time changes the natural course of the disease. Early after the onset of the disease, there is rapid deterioration of lower motor neurons. The best treatment successes are achieved by early diagnosis, preferably in the presymptomatic phase, by neonatal screening. Early diagnosis can also cause certain ethical dilemmas, but in most cases, it enables better outcome for patients with spinal muscular atrophy.

Key words: MUSCULAR ATROPHY, SPINAL; DIAGNOSIS